

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  C07D 209/42, 209/60, A61K 31/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/12905</b>  (43) Date de publication internationale: 18 mars 1999 (18.03.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01853</p> <p>(22) Date de dépôt international: 26 août 1998 (26.08.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/11076 5 septembre 1997 (05.09.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BERNARD, Bruno [FR/FR]; 13, avenue de Bretteville, F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR). GERST, Catherine [FR/FR]; 48, rue Bernard Jugault, F-92600 Asnières (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 12, rue Charles Dordain, F-93600 Aulnay-sous-Bois (FR). DALKO, Maria [FR/FR]; 16, résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). PICHAUD, Patrick [FR/FR]; 1, rue des Ecoles, F-78140 Vélizy (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal/D.P.I., 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

(54) Title: INDOLECARBOXYLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(54) Titre: COMPOSES INDOLE-CARBOXYLIQUES ET LEUR UTILISATION COMME COMPOSES PHARMACEUTIQUES

## (57) Abstract

The invention concerns the use as active principle, in a physiologically acceptable medium, in a composition, an efficient amount of at least one compound of the indolecarboxylic family, said compound or compositions being designed for treating disorders related to an over-activity of  $5\alpha$ -reductase. Said compounds or compositions containing them are particularly designed for treating androgen-dependent disorders such as seborrhea and/or acne and/or hirsutism and/or androgenetic alopecia. The invention also concerns novel compounds of the indolecarboxylic family and compositions containing them.

## (57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé de la famille des indole-carboxyliques, ce composé ou ces compositions étant destinés à traiter les désordres liés à une suractivité de la  $5\alpha$ -réductase. Ces composés ou les compositions les contenant sont plus particulièrement destinés à traiter les désordres androgénico-dépendants comme par exemple la séborrhée et/ou l'acné et/ou l'hirsutisme et/ou l'alopecie androgénétique. L'invention concerne également de nouveaux composés de la famille des indole-carboxyliques ainsi que les compositions les contenant.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## COMPOSES INDOLE-CARBOXYLIQUES ET LEUR UTILISATION COMME COMPOSES PHARMACEUTIQUES

La présente invention concerne l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé de la famille des indole-carboxyliques pour traiter les désordres liés à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase et plus particulièrement les désordres androgéno-dépendants.

Les androgènes sont des hormones définies comme appartenant à la famille des stéroïdes possédant une structure spécifique.

Les androgènes agissent à de nombreux sites du corps humains et interviennent par là même dans un grand nombre de désordres parmi lesquels on peut citer les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopecie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome polycyclique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Les androgènes sont des substances lipidiques qui traversent facilement les membranes cellulaires. Le mécanisme d'action des androgènes se fait par l'interaction avec un récepteur qui leur est spécifique : le récepteur aux androgènes.

La testostérone apparaît comme l'androgène majeur. Les voies métaboliques des androgènes, de la testostérone en particulier, sont aujourd'hui bien connues.

Une des voies métaboliques de la testostérone est sa conversion par la 5 $\alpha$ -réductase en dihydrotestostérone (DHT). La testostérone et la DHT se lient au récepteur aux androgènes, mais la DHT présente une affinité beaucoup plus élevée pour ce récepteur que la testostérone. De plus la liaison DHT/récepteur est beaucoup plus stable que la liaison testostérone/récepteur.

Deux isoformes de la 5 $\alpha$ -réductase ont été à ce jour isolées et clonées. La 5 $\alpha$ -réductase de type 1 est majoritairement exprimée dans la peau et les différents compartiments du follicule pileux particulièrement dans les kératinocytes de l'épiderme et/ou du follicule, dans les cellules de la papille

dermique, la gaine externe du follicule pileux, la glande sébacée et dans les glandes sudoripares.

La  $5\alpha$ -réductase de type 2 est plutôt exprimée dans l'épididyme, les vésicules séminales, la prostate, la peau génitale fœtale ou encore la gaine interne du follicule pileux ou dans les fibroblastes de la peau génitale adulte.

La  $5\alpha$ -réductase de type 1 étant majoritairement exprimée dans la peau et les différents compartiments du follicule pileux, le développement d'inhibiteurs de la  $5\alpha$ -réductase de type 1 représente une approche de choix pour traiter les désordres androgéno-dépendants, qu'ils se manifestent au niveau de la peau ou du follicule pileux.

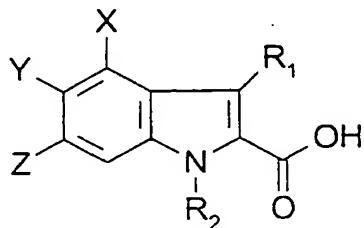
Depuis longtemps on a cherché à développer des inhibiteurs de la  $5\alpha$ -réductase comme traitement des désordres liés aux androgènes. Dans cet ordre d'idée de nombreux composés ont été proposés. A ce jour, deux classes d'inhibiteurs ont été synthétisées : les inhibiteurs stéroïdiens et les inhibiteurs non-stéroïdiens (voir à cet égard l'article de Chen et col. "The  $5\alpha$ -reductase system and its inhibitors" (Dermatology 1996 ; 193 : 177-184)).

Parmi les inhibiteurs stéroïdiens on peut citer les dérivés 6-azasteroides et surtout les dérivés 4-azasteroides, dont le [17 $\beta$ -(N-tert-butylcarbamoyl)-4-aza- $5\alpha$ -an-drostan-1-en-3-one] (finastéride), un inhibiteur spécifique de l'isotype 2 et le 7 $\beta$ -méthyl-4-aza-cholestane-3-one (MK-386) un inhibiteur spécifique de l'isotype 1. L'inconvénient des inhibiteurs stéroïdiens est qu'ils présentent des effets secondaires non-négligeables qui rendent leur utilisation délicate.

Parmi les inhibiteurs non-stéroïdiens on peut citer certains dérivés de l'acide benzoylaminophénoxybutanoïque, des benzoquinolines tels que letrans-8-chloro-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]quinolin-3-one (LY191704), le 4-[3-(-[bis(4-isobutylphenyl)methylamino]-benzoyl)-1H-indol-1-yl]butyric acid (FK143), des acides gras polyinsaturés, des cations tels que le cuivre et le zinc, et des dérivés de l'épicatéchine. De même il a été décrit des dérivés d'indole comme par exemple dans les demandes EP-458207, EP-511477, EP-600084, EP-628040, WO-9113060, WO-9302050, WO-9302051, WO-9305019, WO-9316996, WO-9427990, WO-9505375, WO-9523143, JP-07304736, JP-07188164.

La classe des dérivés indole-carboxyliques a été peu décrite. Holt et collaborateurs (J. Med. Chem., 1995, 38: 13-15) ont décrit des molécules qui présentent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2.

5 Ainsi, un premier objet de l'invention concerne l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I)



10 Formule (I)

dans laquelle X et Y, identiques ou différents,

- représentent un atome d'hydrogène ou un radical -O-CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, dans lequel R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et R<sub>4</sub> est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;
- 20 - ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical -O-R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ;

25 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>, éventuellement substitué ;

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical -CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les définitions précédentes ;

30 étant entendu que lorsque R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et X est un atome d'hydrogène alors Y doit être différent du radical -O-CH<sub>2</sub>Phényl et Z différent d'un atome d'hydrogène, et que lorsque R<sub>2</sub> est un atome

d'hydrogène ou un radical méthyle et X est un atome d'hydrogène alors Y doit être différent d'un atome d'hydrogène et Z différent du radical -O-CH<sub>2</sub>Phénol et que R, X, Y et Z ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène, le composé ou la composition étant destinés à traiter les désordres liés aux androgènes et/ou à une suractivité de la 5α-réductase.

Les composés de l'invention répondant à la formule (I) peuvent être par exemple utilisés pour traiter les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopécie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Préférentiellement, les composés répondant à la formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou dans le traitement de l'hyperséborrhée et/ou de l'acné.

Particulièrement, l'invention concerne l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou la composition étant destinés à traiter les désordres liés à une suractivité de la 5α-réductase.

Ainsi, l'invention à pour objet l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou la composition étant destinés à traiter l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopécie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, le syndrome polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Préférentiellement, l'invention a pour objet l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé la composition étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

Bien entendu, les composés répondant à la formule (I) selon l'invention peuvent

être utilisés seuls ou en mélange.

Parmi les composés utilisés préférentiellement selon l'invention on peut citer

l'acide 4-benzylxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

5 l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5 benzylxy 6 méthoxy 1 H indole 2 carboxylique,

l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

10 l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzylxy)-6-méthoxy -1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5,6 bis benzylxy 3 méthyl 1H indole 2 carboxylique,

l'acide 5,6 bis benzylxy 1H indole 2 carboxylique,

l'acide 5-(4-méthoxy-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5-(4-cyano-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

15 l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-trifluorométhyl-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-benzyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

20 l'acide 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement :

l'acide 5 benzylxy 6 méthoxy 1 H indole 2 carboxylique,

l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

25 l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

l'acide 5,6 bis benzylxy 1H indole 2 carboxylique,

30 La quantité de composés de formule (I) utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, le composé de formule (I) peut être utilisé selon l'invention en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de la composition.

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être utilisés dans des compositions à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement selon l'invention, les composés de formule (I) sont utilisés dans des compositions à usage cosmétique

5

Dans le traitement de la chute des cheveux, comme dans celui de la séborrhée ou de l'acné, la composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur les zones à traiter et est éventuellement laissée en contact plusieurs heures et est éventuellement à rincer. On peut, par exemple, appliquer la composition 10 contenant une quantité efficace d'au moins un composé tel que défini précédemment, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un rinçage le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

15 Ainsi, la présente invention a pour deuxième objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu et/ou la peau, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou la peau, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule (I), à laisser celle-ci au contact des cheveux et/ou du cuir chevelu et/ou de la peau, et éventuellement à rincer.

20 Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux et/ou de la peau en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré.

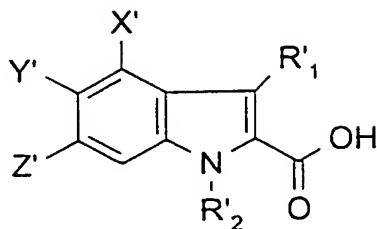
25

Ainsi, les indole-carboxyliques présentent des activités remarquables qui justifient leur utilisation pour traiter les désordres liés aux androgènes et/ou à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase.

30 A cet égard, après de long travaux la demanderesse a découvert de nouveaux dérivés indole-carboxyliques qui sont des inhibiteurs spécifiques de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 ou de type 2, ou qui peuvent être considérés comme des inhibiteurs mixtes c'est à dire présentant une activité inhibitrice marquée sur les deux formes.

35

Ainsi, l'invention a pour troisième objet un dérivé d'indole-carboxylique répondant à la formule générale (I') :



Formule (I')

dans laquelle X' et Y', identiques ou différents,

5 - représentent un atome d'hydrogène ou un radical -O-CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>,  
 dans lequel R'<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et R'<sub>4</sub> est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

10 15 - ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

15 Z' représente un atome d'hydrogène ou un radical -O-R'<sub>5</sub> dans lequel R'<sub>5</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ;

20 R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>, éventuellement substitué ;

25 R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical -CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, dans lequel R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> ont les définitions précédentes ;

30 ou ses esters ou ses isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, ses formes acylées ou encore ses sels pharmaceutiquement acceptables.

étant entendu :

que lorsque X' est un atome d'hydrogène et Y' un radical -OCHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> dans lequel CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> représente un radical aralkyle, alors Z' ne peut être un radical -OR'<sub>5</sub>,

et que lorsque X' est un radical -O-CH<sub>2</sub>Phényl alors Y' et Z' ne doivent pas être un atome d'hydrogène.

Par hétérocycle, on entend de préférence selon l'invention un cycle incluant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et particulièrement la pyridine, l'imidazole, le tétrahydrofurane ou le furanne. Un hétérocycle particulièrement préféré selon l'invention est la pyridine.

5

Par radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Préférentiellement selon l'invention, le radical alkyle est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et est choisi 10 parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertiobutyle et plus particulièrement les radicaux méthyle ou éthyle.

Par radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>, on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles-aryles ayant de 6 à 12 atomes de carbone, définition dans 15 laquelle le terme aryle s'entend comme un cycle aromatique ayant 5 ou 6 chaînons ou un hétérocycle aromatique ayant 5 ou 6 chaînons. Préférentiellement selon l'invention, le radical aralkyle est en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>. Un radical aralkyle particulièrement préféré selon l'invention est le radical benzyle.

20 Par un radical phényle substitué, on entend de préférence selon l'invention le radical phényle substitué par un groupement cyano (-CN), un groupement trifluorométhyle (-CF<sub>3</sub>), un radical méthoxy (-O-CH<sub>3</sub>) ou un atome d'halogène. L'atome d'halogène peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor, l'iode. Un radical phényle substitué particulièrement préféré selon l'invention est le radical phényle substitué par un groupement trifluorométhyle (-CF<sub>3</sub>).

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, R', est préférentiellement un radical méthyle.

30 Selon une autre forme de réalisation de l'invention, R', est un radical benzyle.

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, R'<sub>2</sub> est préférentiellement un radical méthyle.

35 Selon une autre forme de réalisation de l'invention, R'<sub>2</sub> est un radical di-3,5-(trifluorométhyl)benzyle.

Lorsque R'<sub>3</sub> est un radical phényle substitué, R'<sub>3</sub> est préférentiellement un radical di-3,5-(trifluorométhyl)phényle.

Lorsque R'<sub>3</sub> est un hétérocycle, R'<sub>3</sub> est préférentiellement une pyridine.

5

Lorsque R'<sub>4</sub> est un radical phényle substitué, R'<sub>4</sub> est préférentiellement un radical di-3,5-(trifluorométhyl)phényle.

Lorsque R'<sub>4</sub> est un hétérocycle, R'<sub>4</sub> est préférentiellement une pyridine.

10

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, R'<sub>5</sub> est préférentiellement un radical méthyle.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, R'<sub>5</sub> est un radical éthyle.

15

On peut citer comme composés de formule (I') :

l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

20 l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

25 l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-benzyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

30 l'acide 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement :

l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

35 l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,

l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

Un quatrième objet de l'invention concerne des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, particulièrement dermatologiques, qui comprennent au moins un des composés répondant à la formule (I') définis ci-dessus.

5 Bien entendu les compositions selon l'invention peuvent comprendre les composés de formule (I') seuls ou en mélanges en toutes proportions.

La quantité de composés de formule (I') contenue dans les compositions de l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans 10 une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, la composition de l'invention peut contenir au moins un composé de formule (I') en une quantité représentant de 0,001% à 15 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de la composition.

La composition de l'invention peut être une composition à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement selon l'invention, La composition de l'invention peut être une composition à usage cosmétique;

20 La composition peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

25 Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

30 35 Elles peuvent également être utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels,

d'émulsions, de mousse ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampoings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

10 Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

15 Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

20 Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

25 Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont 30 choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

35 Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérolites lipidiques.

10 Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et 15 les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

15 Comme émulsifiants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol 20 Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 63 par la société Gattefossé.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

25 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées 30 comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou 35 les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

5 Selon l'invention la composition peut associer au moins composé de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents améliorant l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle, les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812, les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;

10 20 25 30 35

- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le méttronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kéroconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octapirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;

- les agents kératolytiques tels que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -hydroxycarboxyliques ou  $\beta$ -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
  - les agents anti-radicaux libres, tels que l' $\alpha$ -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
  - les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
  - les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
  - les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
  - les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazole, des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoides, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition selon l'invention comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

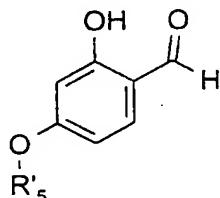
On peut également envisager que la composition comprenant au moins un composé tel que défini précédemment soit sous forme Liposomé, telle que notamment décrite dans la demande de brevet WO 94/22468 déposée le 13 octobre 1994 par la société Anti Cancer Inc. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

Lorsque la composition selon l'invention est une composition pharmaceutique, elle peut être administrée par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, la composition pharmaceutique est administrée par voie topique.

Un cinquième objet de l'invention concerne l'utilisation à titre de médicament des composés de formule générale (1').

10 Les composés de l'invention peuvent être synthétisés par des procédés tout à fait classiques généralement utilisés en synthèse organique. Des exemples détaillés de ces synthèses sont donnés par ailleurs dans les exemples. Mais à titre d'exemple et de manière très générale, pour obtenir un composé de

15 l'invention substitué en position 4,6, on fait dans une première étape réagir du 2-hydroxy-4-alkoxy benzaldéhyde de formule



avec un bromure de formule

20  $\text{Br}-\text{R}$

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical  $\text{O}-\text{CHR}'_3\text{R}'_4$  tel que défini précédemment, et  $\text{R}'_5$  est tel que défini précédemment en présence de tétrahydrofurane (THF) anhydre, d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et d'iodure de tétrabutylammonium.

25 Après 6 heures d'incubation à température ambiante, le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Par température ambiante on entend une température comprise entre 18°C et 35°C préférentiellement, comprise entre 20°C et 30°C.

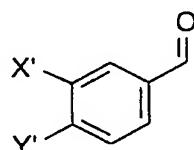
30 Dans une deuxième étape le composé obtenu à la première étape est mis à réagir en présence de méthylate de sodium et d'azido acétate d'éthyle en présence de méthanol pendant 20 heures à température ambiante.

Le composé ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

5 Dans une troisième étape le composé obtenu à la seconde étape est mis à réagir en présence de toluène, à reflux pendant une heure et demi. Le composé ainsi obtenu est purifié par précipitation.

10 Dans une quatrième étape, le composé obtenu à la troisième étape est mis à réagir en présence de méthanol, d'acétone et de soude pendant 4 heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par précipitation.

15 De même à titre d'exemple et de manière très générale pour obtenir un composé de l'invention substitué en position 5,6, on réalise dans une première étape la nitration du 3-arylcoxy-4-alcoxybenzaldehyde de formule



dans laquelle X' et Y' sont définis comme précédemment, par l'acide nitrique à température ambiante, pendant un temps compris entre 2h et 12h.

Le composé obtenu est isolé par filtration.

20 Dans une deuxième étape le composé obtenu à la 1<sup>ère</sup> étape est mis à réagir en présence de carbonate de calcium ( $K_2CO_3$ ) avec du phosphonate de triéthyle dans un mélange d'éthanol et diméthoxyéthane à 80°C pendant un temps compris entre 10 à 20 heures. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

25 Dans une troisième étape le composé obtenu à la 2<sup>ème</sup> étape est mis à réagir avec du triéthyle phosphate au reflux pendant un temps compris entre 2 et 6 heures. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

30 Dans une quatrième étape le composé obtenu à la 3<sup>ème</sup> étape est saponifié par la soude dans un mélange acétone / méthanol pendant un temps compris entre 1 à 6 heures à une température comprise entre 20°C et 40°C. Le composé

obtenu est purifié par cristallisation.

Pour obtenir un composé pour lequel X' et Y' forment un cycle ou un hétérocycle on fait dans une première étape réagir un aldéhyde aromatique bicyclique en 5 présence de méthylate de sodium, d'azido acétate d'éthyle, et de méthanol.

Après plusieurs heures d'incubation à température ambiante, le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

10 Dans une deuxième étape le composé obtenu à la première étape est mis à réagir en présence de toluène, à reflux pendant plusieurs heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par recristallisation.

15 Dans une troisième étape le composé obtenu à la seconde étape est mis à réagir en présence de méthanol, d'acétone et de soude pendant 4 heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par recristallisation.

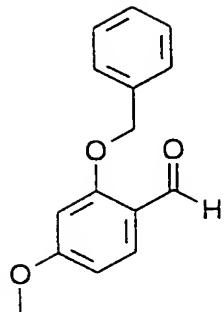
20 Pour la préparation des composés dans lesquels R'<sub>2</sub> n'est pas un atome d'hydrogène, le composé obtenu à la seconde étape est mis en présence d'un halogénure d'alkyle pendant 30 minutes à température ambiante. Le composé alors obtenu est ensuite mis à réagir en présence d'acétone et de soude pendant 1 heure à température ambiante. Le composé ainsi obtenu est purifié par recristallisation.

25 Les indole-carboxyliques présentent des activités inhibitrices de la 5 $\alpha$ -réductase qui ont pu être mises en évidence grâce à un test de criblage basé sur l'expression *in vitro* des isoformes 1 ou 2 de la 5 $\alpha$ -réductase. Les détails de ce tests et les résultats obtenus sont présentés dans les exemples.

30 On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

35 Exemple n°1 : synthèse de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique

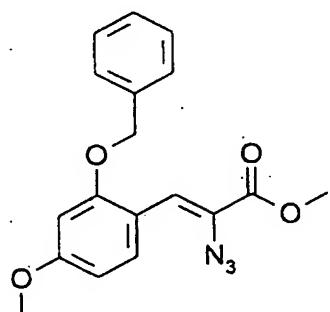
a) Synthèse du 2-benzyloxy-4-méthoxy-benzaldéhyde de formule :



Dans un réacteur, on solubilise 1 g de 2-hydroxy-4-méthoxy benzaldéhyde dans 5 15 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre. On refroidit à 4°C. On ajoute 1,3 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) à 60% dans l'huile. On laisse réagir 30 minutes pour former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,3 équivalents de bromure de benzyle, et 90 mg d'iodure de tétrabutylammonium. On laisser réagir pendant 6 heures à la température ambiante.

10 Après 6h de réaction, on ajoute 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>). On fait deux lavages par 50 ml d'éther isopropylique. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation sous vide et on purifie le composé obtenu sur gel de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 1,1 g ce qui correspond à un rendement de 69%.

b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-(2-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acrylique de formule :



20

Dans un tricol parfaitement sec, on introduit 2 équivalents de méthylate de sodium en poudre dans 10 ml de méthanol, le tout sous argon. On verse ensuite

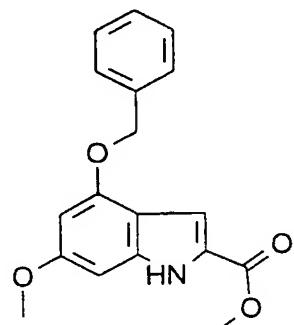
1,1 g de 2-benzyloxy-4-méthoxy benzaldéhyde préalablement solubilisés dans 2 ml de méthanol.

On refroidit à -10°C. On solubilise 5 équivalents d'azido acétate d'éthyle dans 5 ml de méthanol, et on verse lentement sur la solution de 2-benzyloxy-4-méthoxy benzaldéhyde. On laisse réagir 20 heures après retour à la température ambiante. On dilue le milieu par 100 ml de dichlorométhane, et on fait deux lavages par 50 ml d'eau. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation sous vide et on purifie le composé obtenu sur gel de silice en utilisant l'heptane comme éluant (gradient d'acétate d'éthyle (AcOEt) jusqu'à 10%).

La masse récupérée est de 0,25 g, ce qui correspond à un rendement de 15%.

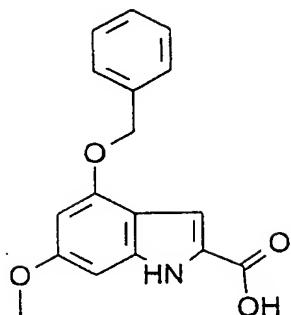
c) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

15



On solubilise 0,25 g de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-(2-benzyloxy-4-méthoxy-phényle)-acrylique dans 10 ml de toluène. On porte au reflux. Après 20 1h30, on concentre le milieu à sec sous vide et on lave le solide obtenu par 20 ml d'heptane. On obtient un solide. La masse récupérée est de 0,11 g, ce qui correspond à un rendement de 50%.

d) Synthèse de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



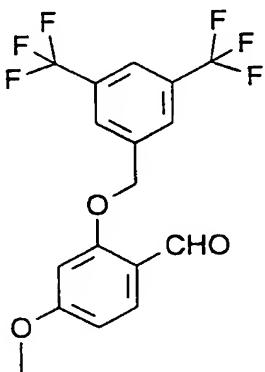
On solubilise 0,11 g de l'ester méthylique de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 3 ml d'acétone et 2 ml de méthanol. On ajoute ensuite 6 ml de soude 1N. On laisse réagir 4 heures à température ambiante. On concentre le milieu au rotavapor, et on dilue par 20 ml d'eau. On acidifie à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un solide marron clair. La masse récupérée est de 700 mg, ce qui correspond à un rendement de 67%.

10 Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants : 3.66 (3H ; s), 5.0 (2H ; s), 6.1 (1H ; s), 6.27 (1H ; s), 7.25 (6H ; m), 8.66 (1H ; s) La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

15 Exemple n°2 : synthèse de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

a) Synthèse du 2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-benzaldéhyde de formule :

20

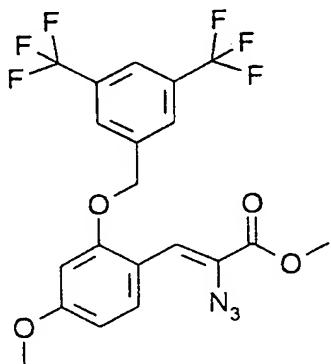


Dans un réacteur, on pèse 1,1 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) en dispersion dans l'huile. On ajoute 20 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,95 équivalent de 2-hydroxy-4-méthoxy benzaldéhyde pour former l'alcoolate. On laisser 30 minutes à température ambiante.

5 On ajoute 4,2 g de bromure de (3,5-bis-trifluorométhyle) de benzyle. On laisse réagir 1h30 à température ambiante. On verse 25 ml d'une solution saturée bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) et on fait deux extractions par 20 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on concentre sous vide afin d'obtenir une huile légèrement rosée. On reprend

10 cette dernière dans 15 ml d'heptane, puis dans 20 ml d'éther isopropylique. On obtient 3,6 g de solide blanc cassé, ce qui correspond à un rendement de 74%.

15 b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-[2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-phényl]-acrylique de formule :



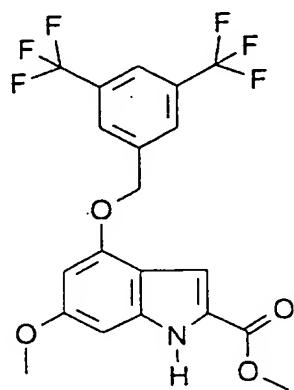
Dans un réacteur parfaitement séché à l'étuve, on pèse 1 g de méthylate de sodium en poudre. On ajoute 10 ml de méthanol, puis 3,5 g de 2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-benzaldéhyde préalablement solubilisés dans 5 ml de méthanol. On refroidit à 0°C.

20 On solubilise 4 équivalents d'azido acétate d'éthyle dans 5 ml de méthanol, et on verse ensuite sur le milieu précédent. On laisser réagir au retour à la température ambiante pendant 30 heures.

25 On dilue le milieu par 20 ml de dichlorométhane, et on fait deux lavages par 50 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On concentre à sec sous vide et on purifie l'huile obtenue sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant et en faisant un gradient de méthanol (jusqu'à

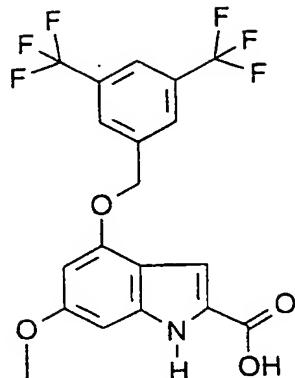
2%). La masse récupérée est de 700 mg, ce qui correspond à un rendement de 12%.

5 c) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



10 10 On solubilise 700 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-[2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-phényl]-acrylique dans 25 ml de toluène. On porte à reflux pendant 3 heures. On concentre le milieu à sec sous vide. On obtient un solide jaune clair. On reprend ce dernier dans 10 ml d'éther isopropylique. La masse récupérée est de 460 mg, ce qui correspond à un  
15 rendement de 83%.

d) Synthèse de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

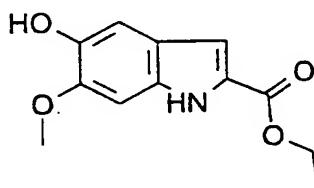


On solubilise 450 mg de l'ester méthylique de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone, puis on ajoute 15 ml de soude 1N. On laisse agiter 4 heures à la température ambiante. On évapore l'acétone sous vide. On dilue le milieu par 10 ml d'eau, et on neutralise à pH = 7 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient 300 mg de solide blanc ce qui correspond à un rendement de 69%.

10 Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :  
3.75 (3H ; s), 5.42 (2H ; s), 6.28 (1H ; s), 6.51 (1H ; s), 6.95 (1H ; s), 8.1 (1H ; s), 8.2 (2H ; s), 11.5 (1H ; s)  
La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

15 Exemple n°3 : synthèse de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

20 a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

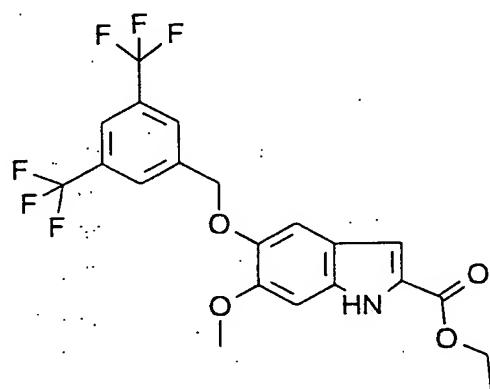


25 On solubilise 4,8 g de l'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique, dans 150 ml d'acétate d'éthyle (AcOEt) et 30 ml

d'éthanol. On ajoute 4,8 g de Palladium activé (10%) sur charbon et on effectue la débenzylation sous 5 bars d'hydrogène pendant 2h30. On filtre le catalyseur sur célite et on concentre à sec le milieu sous vide. On obtient un solide légèrement gris clair.

5 La masse récupérée est de 2,55 g, ce qui correspond à un rendement de 72%.

b) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique



10

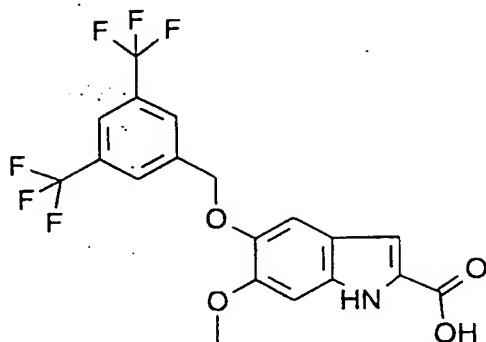
Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) sous argon, et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30' à cette température, afin de former l'alcoolate.

15 On ajoute ensuite 1,05 équivalents de bromure de 3,5-bis-trifluorométhyle benzyle, toujours à +3°C. On laisse réagir 1h30 à cette température. On ajoute 25 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) sous agitation pendant 1 heure. On lave deux fois par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme solvant.

20 La masse récupérée est de 220 mg, ce qui correspond à un rendement de 37%.

25

c) Synthèse de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



On solubilise 220 mg de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhylbenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de méthanol. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir 3 heures à 30°C. On concentre les solvants sous vide, puis on dilue par 5 ml d'eau. On acidifie à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un précipité que l'on lave par de l'eau. On reprend le solide encore humide dans 50 ml de pentane à reflux pendant 1heure. On filtre sous vide et on obtient 70 mg de solide pour un rendement de 34%.

Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats suivants :  
 15 3.81 (3H ; s), 5.27 (3H ; s), 5.27 (2H ; s), 6.91 (1H ; s), 6.95 (1H ; s), 7.24 (1H ; s), 8.08 (1H ; s), 8.17 (2H ; s), 11.53 (1H ; s), 12.65 (1H ; s)  
 La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

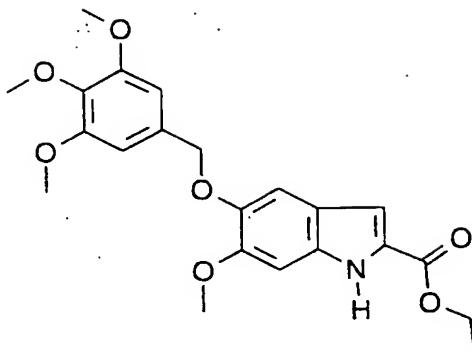
Analyse Elémentaire :

	C en %	H en %	N en %	F en %
théorique	52,67	3,02	3,23	26,31
trouvée	52,09	3,11	3,11	26,44

20

Exemple n°4 : synthèse de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

25 a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

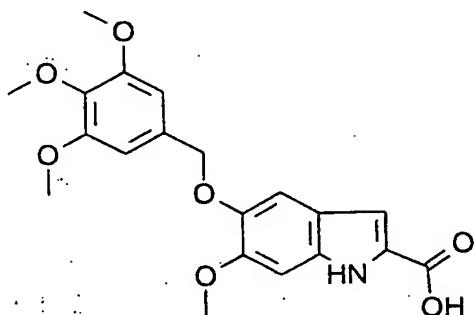


Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents 5 d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate.

On ajoute ensuite 1,05 équivalents de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle, 10 toujours à +3°C. On laisse réagir 1h30 à cette température. On ajoute 10% en mole de iodure de tétrabutylammonium et on laisse réagir 2 heures supplémentaires. On ajoute alors 25 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) sous agitation pendant 1 heure. On lave deux fois par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne 15 de silice en utilisant le dichlorométhane comme solvant.

La masse récupérée est de 200 mg, ce qui correspond à un rendement de 38%.

20 b) Synthèse de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



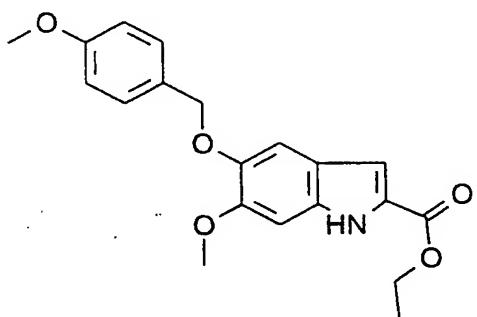
On solubilise 180 mg de l'ester méthylique de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxybenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone et 3 ml de méthanol. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir pendant 2 heures à 5 30°C. On évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse résiduelle à pH = 2, par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un solide que l'on purifie par reprise dans l'acétate d'éthyle à température ambiante. La masse récupérée est de 35 mg, ce qui correspond à un rendement de 21%.

10 Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :  
3.6 (3H ; s), 3.85 (9H ; s), 4.95 (2H ; s), 6.7 (1H ; s), 6.8 (2H ; s), 6.9 (1H ; s), 7.5 (1H ; s), 11.05 (1H ; se)  
La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

15

Exemple n°5 : synthèse de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole -2- carboxylique :

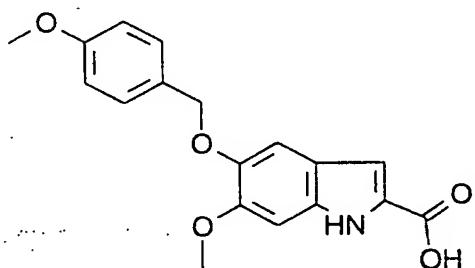
20 a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



25 Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,4 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à 0°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température, afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,1 équivalents de 30 chlorure de 4-méthoxybenzyle et 10% en mole d'iodure de tétrabutylammonium.

On laisse réagir jusqu'au retour à la température ambiante. La réaction est complète après 24 heures. On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ) et on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide, et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 200 mg, ce qui correspond à un rendement de 32%.

10 b) Synthèse de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



15

Dans un réacteur, on solubilise 0,2 g d'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-5-(4-méthoxy-benzyloxy)-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir à la température ambiante pendant 6 heures. On évapore le solvant sous vide puis on neutralise la phase aqueuse résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 6. On filtre le solide obtenu et on reprend ce dernier dans l'éther isopropylique. On filtre et on sèche le solide au dessiccateur sous vide. La masse récupérée est de 0,05 g, ce qui correspond à un rendement de 30%.

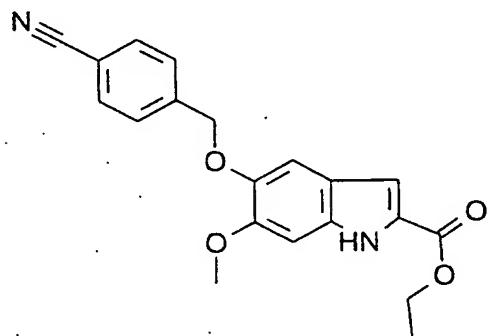
25

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants : 3.8 (6H ; d), 5.1 (2H ; s), 6.9 (4H ; m), 7.2 (1H ; s), 7.4 (2H ; d), 11.6 (1H ; s), 12.7 (1H ; s).

30 La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

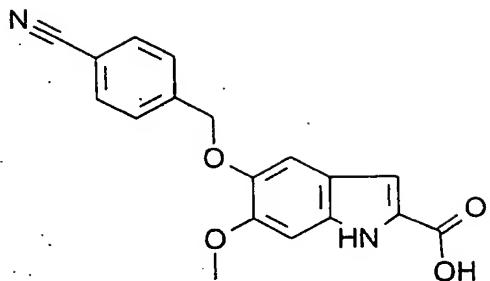
Exemple n°6 : synthèse de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

5 a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,6 équivalents  
10 d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à 0°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,3 équivalents de bromure de 4-cyano benzyle et on laisse réagir jusqu'au retour à la température  
15 ambiante, avec agitation pendant 1h30. On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) et on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 230 mg,  
20 ce qui correspond à un rendement de 50%.

b) Synthèse de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

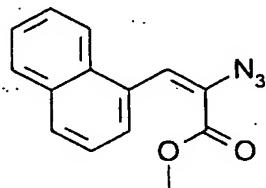


Dans un réacteur, on solubilise 0,230 g d'ester éthylique de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de méthanol. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. La réaction est complète en 5 1h30. On évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 1. On purifie le composé obtenu par solubilisation dans l'éthanol et précipitation dans l'eau sous agitation. La masse récupérée est de 0,05 g, ce qui 10 correspond à un rendement de 25%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :  
 15 3.8 (3H ; s), 5.1 (2H ; s), 7 (3H ; t), 7.6 (2H ; d), 7.9 (2H ; d), 11.7 (1H ; s).  
 La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

Exemple n°7 : synthèse de l'acide 3-H-benzo[E] indole-2-carboxylique :

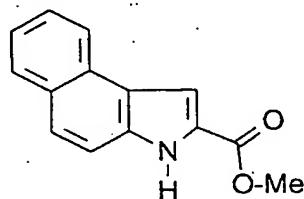
a) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-naphtalène-1-yl-  
 20 acrylique de formule :



Dans un réacteur, on introduit 20 ml de méthylate de sodium en solution à 30%.  
 On refroidit à 0°C, puis on ajoute lentement 5 g de naphtaldéhyde sous argon.  
 25 On ajoute ensuite goutte à goutte 8,3 g d'azido acétate d'éthyle, dilués dans 10 ml de méthanol. On laisse réagir 5 heures à 0°C. On ajoute 50 ml d'eau à la

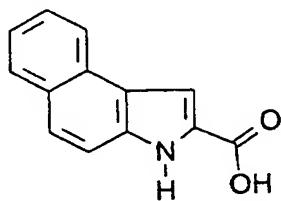
réaction et on extrait par 2 x 30 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore à sec sous vide et on purifie le produit obtenu sur colonne de silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 4 g ce qui correspond à un rendement de 5 70%.

b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



10 Dans un réacteur, on solubilise 3 g d'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-naphtalène-1-yl-acrylique, dans 20 ml de toluène. On porte le mélange à reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous vide puis on reprend le résidu dans 20 ml d'heptane chaud. On obtient un solide qui précipite. On filtre et on 15 sèche le solide au dessiccateur sous vide. La masse récupérée est de 3,1 g ce qui correspond à un rendement de 89%.

c) Synthèse de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



20 Dans un réacteur, on solubilise 1 g d'ester méthylique de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique, dans 10 ml de méthanol et 20 ml d'acétone. On ajoute ensuite 50 ml de soude 1N. On laisse réagir 1h30 à température ambiante. On 25 évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse résiduelle en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 1. On filtre le solide et on le recristallise dans un mélange eau/éthanol. La masse récupérée est de 0,5 g ce qui correspond à un rendement de 53%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :

7.75 (5H ; m), 8.1 (1H ; d), 8.5 (1H ; d), 12.3 (1H ; s), 13.1 (1H ; s)

5

Analyse Elémentaire :

	C en %	H en %	N en %	O en %
théorique	73.92	4.29	6,63	15.15
trouvée	73.58	4,23	6.52	15.15

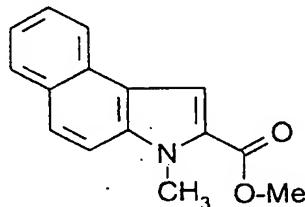
10

Exemple n°8 : Synthèse de l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique

:

a) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :

15

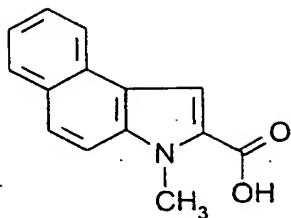


15

Dans un réacteur on introduit 1,1 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute 0,1 g d'ester méthylique de l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique et on laisse sous agitation jusqu'à obtention d'un milieu homogène. On ajoute ensuite 0,1 ml d'iodure de méthyle, et on laisse réagir à température ambiante. La réaction est complète en 30 minutes. On ajoute ensuite 30 ml d'une solution saturée en NaCl puis on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On concentre la phase organique à sec sous vide. La masse récupérée est de 0,11 g ce qui correspond à un rendement de 100%.

25

b) Synthèse de l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



5 Dans un réacteur, on solubilise 0,1 g d'ester méthylique de l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique dans 7 ml d'acétone. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. On laisse réagir à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant sous vide et on neutralise la phase aqueuse résiduelle en portant le pH à 6 par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois par de l'eau.

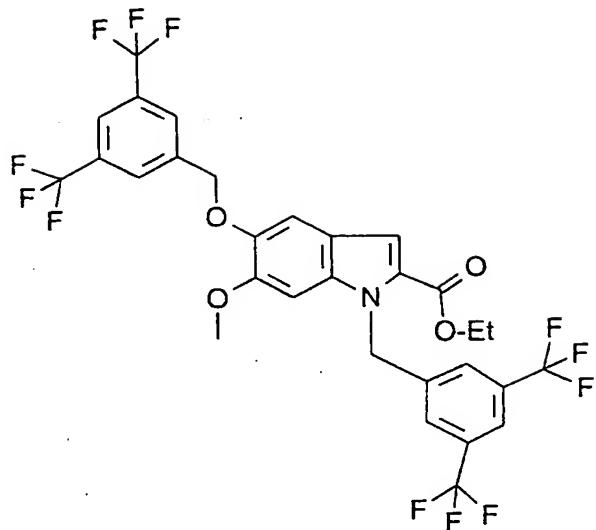
10 La masse récupérée est de 0,057 g ce qui correspond à un rendement de 61%.

15 Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats suivants :

7.35 (2H ; m), 7.7 (4H ; m), 8.2 (1H ; d), 12.7 (1H ; s)

15 Exemple n°9 : synthèse de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

20 a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

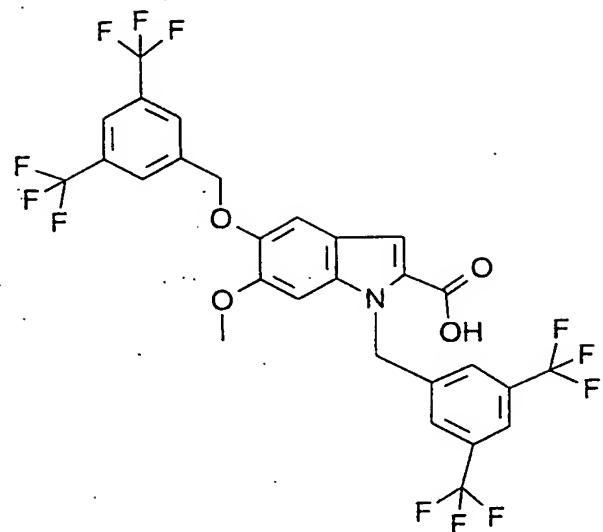


Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,6 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) 5 anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,4 équivalents de bromure de 3,5-bis-(trifluorométhyle)-benzyle et on laisse réagir à cette température pendant 1h30. On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en 10 bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) et on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On séche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 200 mg ce qui correspond à un rendement de 40%.

15

b) Synthèse de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl oxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

20



Dans un réacteur, on solubilise 0,2 g d'ester éthylique de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de méthanol. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. On laisse réagir 2 heures à température ambiante. On évapore sous vide les solvants et on acidifie la phase aqueuse résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 3. On purifie par reprise dans l'éther isopropylque. La masse récupérée est de 0,08 g ce qui correspond à un rendement de 45%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :  
 3.8 (3H ; s), 5.3 (2H ; s), 6.2 (2H ; s), 7.2 (3H ; t), 8.0 (6H ; m)

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

Exemple n°10 : évaluation de l'effet inhibiteur de composés de l'invention sur les 5 $\alpha$ -réductases de types 1 et 2 :

Les séquences codantes (Acides désoxyribonucléiques complémentaires : cDNA) de la 5 $\alpha$ -réductase 1 et de la 5 $\alpha$ -réductase 2 ont été clonées dans le vecteur d'expression eucaryote pSG5 (Stratagene). Les enzymes ont été surexprimées après transfection transitoire de cellules COS7 (ATCC, CRL1651). Les cDNAs de la 5 $\alpha$ -réductase 1 et de la 5 $\alpha$ -réductase 2 ont été obtenus par transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase chain

réaction : PCR) à l'aide d'amorces spécifiques à partir d'ARN total de testicules humains (vendu par la société Clontech).

Les amorces utilisées pour obtenir le cDNA de la 5α-réductase 1 sont :

Brin + : 5' CCCAGCCCTGGCGATGGCAAC 3',

5 Brin - : 5' GGATATTCAACCTCCATTTCAG 3'.

Les amorces utilisées pour obtenir le cDNA de la 5α-réductase 2 sont :

Brin + : 5' GCGATGCAGGTTCACTG 3',

Brin - : 5' ATTGTGGGAGCTCTGCT 3'.

10 Par des techniques classiques de génie génétique, le cDNA de la 5α-réductase 1 obtenu a été inséré au site BamHI de pSG5 et celui de la 5α-réductase 2 au site EcoRI (voir Magnatis et col., Molecular Cloning, Cold Spring Harber, 1989)

15 Les clones positifs (récombinants) ont été identifiés par la technique d'hybridation avec une sonde froide (Plex luminescent kits, Millipore) et cartographiés par digestions enzymatiques et séquençage partiel.

Après transfection transitoire les cellules COS7 sont lysées dans un tampon Tris-HCl 10 mM, pH=7 / 150 mM KCl / 1 mM EDTA par 3 cycles de congélation/décongélation. L'homogénat est centrifugé à 100 000 g pendant 1

20 heure. Les culots contenant la 5α-réductase 1 ou la 5α-réductase 2 sont repris dans un tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40 mM, pH 5.5 respectivement pour la 5α-réductase 1 ou 5α-réductase 2.

25 5 µg de protéines ainsi obtenues sont incubés dans un puits d'une plaque 96 puits (NUNC) en présence de 1 nM de <sup>14</sup>C-Testostérone (Amersham) et de 5 mM de Nicotinamide Adenosine Dinucleotide Phosphate, forme réduite (NADPH) (Sigma) dans le tampon correspondant (tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40 mM, pH 5.5 respectivement pour la 5α-réductase 1 ou 5α-réductase 2) pendant 50 minutes à 37°C après addition des produits à tester.

30 Les produits à tester sont ajoutés aux concentrations de 10<sup>-4</sup> M à 10<sup>-10</sup> M, dilués dans du tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40 mM, pH 5.5 respectivement pour la 5α-réductase 1 ou 5α-réductase 2.

35 Les mélanges réactionnels sont ensuite déposés directement sur un plaque de silice (HPTLC, 60F 254, Merck) et soumis à une chromatographie (solvant = 10% diéthyléther, 90% dichlorométhane). Ils sont ensuite analysés par autoradiographie digitale (Digital Autoradiography, Berthold).

On mesure l'inhibition de l'activité des isoénzymes en calculant le pourcentage de dihydrotestostérone formée à partir de  $^{14}\text{C}$ -testostérone par rapport à un témoin non traité.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

5

ex	X	Y	Z	$R_1$	$R_2$	5 $\alpha$ -réductases :	
						IC50	Type I ( $\mu\text{M}$ )
							Type II (nM)
1	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	H	-OMe	H	H	1-4	>100 000
2	$\text{OCH}_2\text{Ph}(\text{CF}_3)_2$	H	-OMe	H	H	10	>100 000
3	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}(\text{CF}_3)_2$	-OMe	H	H	0.5	1-5
4	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}(\text{OMe})_3$	-OMe	H	H	>100	10
5	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}(\text{OMe})$	-OMe	H	H	1-5	10
6	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}(\text{CN})$	-OMe	H	H	5	40
7	Ph		H	H	H	3	6000
8	Ph		H	H	Me	0,5	10000
a	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	-OMe	H	H	1	1
b	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	- $\text{OCH}_2\text{Ph}$	Me	H	>100	1000
c	H	$\text{OCH}_2\text{Ph}$	- $\text{OCH}_2\text{Ph}$	H	H	>100	5

Ph =  $-\text{C}_6\text{H}_5$  ; Me =  $-\text{CH}_3$

a, b, c : composés dont la synthèse n'est pas exemplifiée.

10 Les composés des exemples 1 et 2 présentent une spécificité très marquée vis-à-vis de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1.

Les composés des exemples 7 et 8 présentent une spécificité marquée vis-à-vis de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1.

15 Les composés des exemples 3, 5, 6 et le composé a sont de très bons inhibiteurs des deux types de 5 $\alpha$ -réductase.

Le composé de l'exemple 4 et le composé c présentent une spécificité plus marquée pour la 5 $\alpha$ -réductase de type 2.

Le composé b est un inhibiteur moyen avec une spécificité plus marquée pour le type I.

5 Exemple n°10 : Exemples de compositions contenant un dérivé indole-carboxylique.

Ces compositions sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées en cosmétique ou en pharmacie.

Gel niosomé :

10	Chimexane NS®	1,800 g
	Stéaroylglutamate monosodique	0,200 g
	Composé de l'exemple 1	1,000 g
	Carbomer	0,200 g
	Triéthanolamine	qs pH = 7
15	Conservateurs	qs
	Parfums	qs
	Eau déminéralisée	qsp 100,000 g

On applique ce gel sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour.

20

Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 3	2,000 g
	Propylène glycol	30,000 g
	Alcool éthylique	40,500 g
25	Eau	qsp 100,000 g

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

30 Lotion antichute épaisse :

	Composé de l'exemple 7	5,000 g
	Kawaïne	2,000 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)	3,500 g
	Alcool éthylique	qsp 100,000 g

35

On applique cette lotion épaisse sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

Lotion niosomée :

	Chimexane NL <sup>®</sup>	0,475 g
	Cholestérol	0,475 g
5	Stéaroylglutamate monosodique	0,050 g
	Composé de l'exemple 8	2,000 g
	Conservateurs	qs
	Colorants	qs
	Parfum	qs
10	Eau déminéralisée	qsp 100,000 g

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

15 Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 3	2,500 g
	Monométhyléther de propyléneglycol (Dowanol PM de Dow Chemical)	20,000 g Hydro
	Alcool éthylique	40,000 g
	Minoxidil	2,000 g
20	Eau	qsp 100,000 g

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

25 Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 7	0,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Alcool isopropylique	qsp 100,000 g

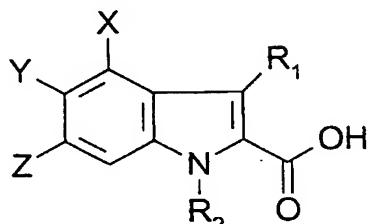
30 On applique 1 ml de cette lotion sur le cuir chevelu, à la fréquence de une à deux fois par jour.

35 Avec chacune des compositions décrites dans les exemples ci-dessus, on a constaté, après plusieurs mois de traitement et selon les sujets traités, un ralentissement de la chute des cheveux et/ou un effet repousse.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I)

5



Formule (I)

dans laquelle X et Y, identiques ou différents,

10 - représentent un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-CHR_3R_4$ ,  
 dans lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et  $R_4$  est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou  $R_3$  et  $R_4$  pris ensemble

15 forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

- ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

20 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-R_5$  dans lequel  $R_5$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$  ;

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$ , éventuellement substitué ;

25  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical  $-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  ont les définitions précédentes ;

étant entendu :

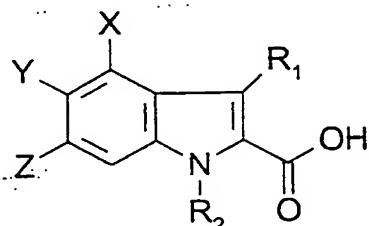
que lorsque  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et X est un atome d'hydrogène alors Y doit être différent du radical  $-O-CH_2Phényl$  et Z différent d'un atome d'hydrogène,

que lorsque  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et  $X$  est un atome d'hydrogène alors  $Y$  doit être différent d'un atome d'hydrogène et  $Z$  différent du radical  $-O-CH_2\text{Phényl}$  et que  $R$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $Z$  ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène,

5 le composé ou la composition étant destinés à traiter les désordres liés aux androgènes.

2. Utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I)

10



Formule (I)

dans laquelle  $X$  et  $Y$ , identiques ou différents,

15 - représentent un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et  $R_4$  est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou  $R_3$  et  $R_4$  pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

20 - ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

25  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-R_5$  dans lequel  $R_5$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$  ;  
 $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$ , éventuellement substitué ;  
30  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical  $-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  ont les définitions précédentes ;

étant entendu :

que lorsque R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et X est un atome d'hydrogène alors Y doit être différent du radical -O-CH<sub>2</sub>Phényle et Z différent d'un atome d'hydrogène,

5 que lorsque R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et X est un atome d'hydrogène alors Y doit être différent d'un atome d'hydrogène et Z différent du radical -O-CH<sub>2</sub>Phényle  
et que R, X, Y et Z ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène,  
le composé ou la composition étant destinés à traiter les désordres liés à une  
10 suractivité de la 5α-réductase.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que le composé ou la composition sont destinés à traiter l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopécie androgénique, les chéloïdes et les  
15 adhésions, les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, le syndrome polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

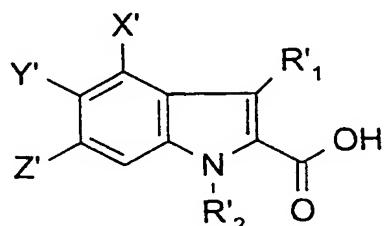
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par  
20 le fait que le composé ou la composition sont destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par  
25 le fait que le composé est utilisé en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le composé est utilisé en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de la  
30 composition.

7. Procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou sur la peau, une composition cosmétique comprenant un  
35 composé de formule (I') tel que définie dans l'une quelconque des revendications 18 ou 19, à laisser celle-ci au contact de la peau, des cheveux et/ou du cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

8. Dérivé indole-carboxylique répondant à la formule générale (I') :



Formule (I')

dans laquelle X' et Y', identiques ou différents,

- représentent un atome d'hydrogène ou un radical -O-CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>,  
dans lequel R'<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et R'<sub>4</sub> est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;
- 15 - ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;
- Z' représente un atome d'hydrogène ou un radical -O-R'<sub>5</sub> dans lequel R'<sub>5</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> ;
- 20 R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>, éventuellement substitué ;
- R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical -CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, dans lequel R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> ont les définitions précédentes ;
- 25 ou ses esters ou ses isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, ses formes acylées ou encore ses sels pharmaceutiquement acceptables.

étant entendu :

- 30 que lorsque X' est un atome d'hydrogène et Y' un radical -OCHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> avec -CHR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> représentant un radical aralkyle, alors Z' ne peut être un radical -OR'<sub>5</sub>, et que lorsque X' est un radical -O-CH<sub>2</sub>Phényl alors Y' et Z' ne doivent pas être

un  
atome d'hydrogène.

9. Dérivé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que R', est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> éventuellement substitué.

10. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, caractérisé par le fait que R', est un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> éventuellement substitué.

11. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé par le fait que R'<sub>2</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>.

12. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé par le fait que quand R'<sub>3</sub> ou R'<sub>4</sub> indépendamment l'un de l'autre sont un radical phényle éventuellement substitué, celui-ci est substitué par un groupement cyano (-CN), un groupement trifluorométhyle (-CF<sub>3</sub>), un radical méthoxy (-O-CH<sub>3</sub>) ou un atome d'halogène.

13. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, caractérisé par le fait que quand R'<sub>3</sub> ou R'<sub>4</sub> indépendamment l'un de l'autre sont un hétérocycle celui-ci est choisi parmi la pyridine, la quinoline, l'imidazole, le benzimidazole, le tétrahydrofurane ou le furane.

14. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 13, caractérisé par le fait que R'<sub>5</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>.

15. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 14, caractérisé par le fait que R'<sub>5</sub> est un radical aralkyle en C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>.

16. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 8 à 15, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :  
l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,

l'acide 5-(4-méthoxy-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(4-cyano-benzylxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-trifluorométhyl-benzylxy)-6-  
méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
5 l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-benzyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

10 17. Composition comprenant au moins un composé de formule (I') tel que défini  
selon l'une quelconque des revendications 8 à 16.

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait qu'elle est  
destinée à un usage cosmétique ou pharmaceutique.

15 19. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 ou 18,  
caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I') en  
une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et  
préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 2% du poids total  
20 de la composition.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 19,  
caractérisée par le fait qu'elle comprend également au moins un agent choisi  
parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les  
25 antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les  
kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les  
antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation  
et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale  
ou bactérienne.

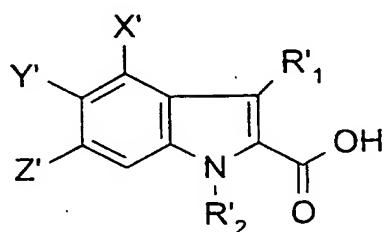
30 21. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 20,  
caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter les désordres liés à une  
suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase.

35 22. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 20,  
caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter les désordres androgéno-  
dépendants.

23. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 22, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter la séborrhée et/ou l'acné et/ou l'hirsutisme et/ou l'alopecie androgénétique.

5

24. A titre de médicaments les composés de formule générale (I')



Formule I'

10 tels que définis dans les revendications 8 à 16.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D209/42 C07D209/60 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

#### **C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOLT, DENNIS A. ET AL: "Benzophenone- and Indolecarboxylic Acids: Potent Type-2 Specific Inhibitors of Human Steroid 5. $\alpha$ .-Reductase" J. MED. CHEM. (1995), 38(1), 13-15 ,1995, XP002068506 cited in the application see table 2 --- DE 22 03 542 A (BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H.) 16 August 1973 see page 7; claim 1 --- -/--	1-24
X		8, 17, 18, 24

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed.

- **T**\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- **X**\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- **Y**\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Date of the actual completion of the international search

**Date of mailing of the international search report**

17 November 1998

25/11/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

**Authorized officer**

De Jong, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No.  
PCT/FR 98/01853

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KITA, YASUYUKI ET AL: "Total synthesis of discorhabdin C: a general aza spiro dienone formation from O-silylated phenol derivatives using a hypervalent iodine reagent" J. AM. CHEM. SOC. (1992), 114(6), 2175-80 , 1992, XP002068507 * page 2176, scheme II *	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18 August 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58582, NANTKA-NAMIRSKI, PAWEŁ ET AL: "Derivatives of 2-carbethoxyindole. III. Products of amidation and alkylation of 5-benzyloxy- and 5-methoxy-2-carbethoxyindole" XP002068510 see abstract & ACTA POL. PHARM. (1974), 31(5), 569-76 , 1974, ---	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 5, 29 January 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 21765, KEGLEVIC, DINNA ET AL: "Synthesis of serotonin carbon-14 labeled in the ring (5-hydroxytryptamine-3-14C)" XP002068511 see abstract & J. LABELED COMPD. (1967), 3(2), 144-8 CODEN: JLCAAI, 1967, ---	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 January 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5930, PARTSVANIYA, D. A. ET AL: "Indole derivatives. 128. Synthesis and properties of 5,6- and 4,5-(ethylenedioxy)indoles" XP002068512 * 2,3-dihydro-7H-1,4-dioxino'2,3-e!indole- 8-carboxylic acid (RN=111506-25-3) * & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1986), (12), 1624-8 , 1986, ---	8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Internat'l Application No  
PCT/FR 98/01853

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 19, 12 May 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 163872, SUVOROV, N. N. ET AL: "Some results of studies of synthesis methods and properties of isomeric pyrroloquinolines" XP002068513 see abstract & TR. - MOSK. KHIM.-TEKHNOL. INST. IM. D. I. MENDELEEVA (1977), 94, 23-31, 1977, ---	8
X	HOSMANE, R. S. ET AL: "Synthesis of benz'e!indole and benz'g!indole carboxaldehydes" J. HETEROCYCL. CHEM. (1974), 11(1), 29-32 , 1974, XP002068508 * composés X, XIV, XVI, XVIII * see page 29 ---	8
A	WO 94 22821 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO ;OKADA SATOSHI (JP); SAWADA KOZO (JP);) 13 October 1994 see claim 1 ---	1-24
P, X	WO 97 35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;THOMPSON SCOTT K (US); HALBERT STACIE M () 2 October 1997 see claim 1 -----	8, 17, 18, 24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Intern. Appl. No.  
PCT/FR 98/01853

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2203542	A 16-08-1973	AR	194640 A	31-07-1973
		AR	195134 A	10-09-1973
		AT	327885 B	25-02-1976
		AT	320634 B	25-02-1975
		AT	62074 A	15-05-1975
		AU	465326 B	25-09-1975
		AU	5137473 A	25-07-1974
		BE	794483 A	24-07-1973
		CA	983511 A	10-02-1976
		CH	586677 A	15-04-1977
		CH	587816 A	13-05-1977
		CS	164221 B	07-11-1975
		CS	164222 B	07-11-1975
		DD	103642 A	05-02-1974
		DK	134517 B	22-11-1976
		EG	10793 A	31-05-1976
		FI	55829 B	29-06-1979
		FR	2169181 A	07-09-1973
		GB	1369577 A	09-10-1974
		GB	1369578 A	09-10-1974
		JP	1258047 C	29-03-1985
		JP	48081855 A	01-11-1973
		JP	59030703 B	28-07-1984
		NL	7300871 A, B	30-07-1973
		SE	388196 B	27-09-1976
		US	4060626 A	29-11-1977
		ZA	7300545 A	28-11-1973
WO 9422821	A 13-10-1994	EP	0648208 A	19-04-1995
		JP	7507574 T	24-08-1995
		US	5530019 A	25-06-1996
WO 9735572	A 02-10-1997	NONE		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : Internationale No  
PCT/FR 98/01853

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D209/42 C07D209/60 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HOLT, DENNIS A. ET AL: "Benzophenone- and Indolecarboxylic Acids: Potent Type-2 Specific Inhibitors of Human Steroid 5.alpha.-Reductase" J. MED. CHEM. (1995), 38(1), 13-15 ,1995, XP002068506 cité dans la demande voir tableau 2 ---	1-24
X	DE 22 03 542 A (BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H.) 16 août 1973 voir page 7; revendication 1 ---	8, 17, 18, 24 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indique)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/11/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 98/01853

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KITA, YASUYUKI ET AL: "Total synthesis of discorhabdin C: a general aza spiro dienone formation from O-silylated phenol derivatives using a hypervalent iodine reagent" J. AM. CHEM. SOC. (1992), 114(6), 2175-80 , 1992, XP002068507 * page 2176, scheme II * ---	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18 août 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58582, NANTKA-NAMIRSKI, PAWEŁ ET AL: "Derivatives of 2-carbethoxyindole. III. Products of amidation and alkylation of 5-benzylxy- and 5-methoxy-2-carbethoxyindole" XP002068510 voir abrégé & ACTA POL. PHARM. (1974), 31(5), 569-76 , 1974, ---	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 5, 29 janvier 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 21765, KEGLEVIC, DINA ET AL: "Synthesis of serotonin carbon-14 labeled in the ring (5-hydroxytryptamine-3-14C)" XP002068511 voir abrégé & J. LABELLED COMPD. (1967), 3(2), 144-8 CODEN: JLCAAI, 1967, ---	8
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 janvier 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5930, PARTSVANIYA, D. A. ET AL: "Indole derivatives. 128. Synthesis and properties of 5,6- and 4,5-(ethylenedioxy)indoles" XP002068512 * 2,3-dihydro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indole- 8-carboxylic acid (RN=111506-25-3) * & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1986), (12), 1624-8 , 1986, --- -/-	8

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Deme<sup>r</sup> Internationale No  
PCT/FR 98/01853

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 19, 12 mai 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 163872, SUVOROV, N. N. ET AL: "Some results of studies of synthesis methods and properties of isomeric pyrroloquinolines" XP002068513 voir abrégé & TR. - MOSK. KHIM.-TEKHNOL. INST. IM. D. I. MENDELEEVA (1977), 94, 23-31 ,1977, ---	8
X	HOSMANE, R. S. ET AL: "Synthesis of benz'e!indole and benz'g!indole carboxaldehydes" J. HETEROCYCL. CHEM. (1974), 11(1), 29-32 ,1974, XP002068508 * composés X, XIV, XVI, XVIII * voir page 29 ---	8
A	WO 94 22821 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO ;OKADA SATOSHI (JP); SAWADA KOZO (JP); 13 octobre 1994 voir revendication 1 ---	1-24
P, X	WO 97 35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;THOMPSON SCOTT K (US); HALBERT STACIE M () 2 octobre 1997 voir revendication 1 -----	8, 17, 18, 24

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR 98/01853

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2203542	A 16-08-1973	AR 194640 A AR 195134 A AT 327885 B AT 320634 B AT 62074 A AU 465326 B AU 5137473 A BE 794483 A CA 983511 A CH 586677 A CH 587816 A CS 164221 B CS 164222 B DD 103642 A DK 134517 B EG 10793 A FI 55829 B FR 2169181 A GB 1369577 A GB 1369578 A JP 1258047 C JP 48081855 A JP 59030703 B NL 7300871 A, B SE 388196 B US 4060626 A ZA 7300545 A	31-07-1973 10-09-1973 25-02-1976 25-02-1975 15-05-1975 25-09-1975 25-07-1974 24-07-1973 10-02-1976 15-04-1977 13-05-1977 07-11-1975 07-11-1975 05-02-1974 22-11-1976 31-05-1976 29-06-1979 07-09-1973 09-10-1974 09-10-1974 29-03-1985 01-11-1973 28-07-1984 30-07-1973 27-09-1976 29-11-1977 28-11-1973
WO 9422821	A 13-10-1994	EP 0648208 A JP 7507574 T US 5530019 A	19-04-1995 24-08-1995 25-06-1996
WO 9735572	A 02-10-1997	AUCUN	